Lane Medical Library

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Cyannickelcyankalium.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Eugen Bille,
approb. Arzt aus Dresden.

Kiel, 1897.
Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Cyannickelcyankalium.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Eugen Bilie,
approb. Arzt aus Dresden.

Kiel, 1897.
Druck von A. F. Jensen.

Nr. 31.
Rektoratsjahr 1897/98.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt:
Dr. **Heller,** z. Z. Dekan.

Dem Andenken

meiner teuren Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153521_0041

Vor noch nicht langer Zeit wurde in dem hiesigen pharmakologischen Institute eine Untersuchung ausgeführt über die Wirkung des Cyansilbercyankalium auf verschiedene Tierarten, und zwar auf Tauben, Mäuse und Kaninchen, um sowohl quantitativ wie qualitativ die Wirkung dieses Cyanderivates mit der Wirkung der einfachen Cyansalze (Cyankalium und Cyannatrium) zu vergleichen. Als man die eben erwähnte Untersuchung begann, hatte man erwartet, dass ein wesentlicher Unterschied in der Wirkung der genannten Cyankörper sich nicht herausstellen werde, jedoch entsprach das Ergebnis der drei Versuchsreihen durchaus nicht den gehegten Erwartungen. Schon qualitativ, d. h. also bezüglich der Art der Wirkung, traten zwischen der Wirkung des Doppelsalzes, gegenüber der der einfachen Salze, geringfügige Unterschiede hervor, namentlich in Bezug auf die Krampferscheinungen, während sonst im allgemeinen beide Gifte in gleicher Weise lähmen und durch Atmungslähmung zum Tode führen. Ein grösserer Unterschied machte sich schon bemerkbar bei der Vergleichung des zeitlichen Ablaufes der Vergiftungen, besonders bei derartig angestellten Versuchen, bei denen nicht tötlich wirkende Gaben Verwendung fanden. In solchen Fällen zog sich nach dem Doppelsalze die Erholung bei einzelnen Tieren über viele Stunden hinaus, während bei den Versuchen mit Cyankalium die Erholung ungemein rasch einzutreten pflegt. Was nun die Wirkungskraft der beiden Gifte anbetrifft, so wurden in dieser Beziehung sehr grosse Unterschiede festgestellt. Das Cyansilbercyankalium, dessen Formel CNAg CNK ist, konnte in dem tierischen Organismus infolge der stattfindenden Zerlegungen 1 resp. 2 Moleküle CNNa liefern und dem entsprechend in ganz bestimmten Mengen bei den benutzten drei Tierarten Erbrechen, Lähmung, Krampf etc. hervorrufen. Für jedes der drei benutzten Tiere wurden 11 verschiedene Giftmengen genau bestimmt, aber nicht ein einziger Wert stimmt mit der Rechnung überein. Nur zwei Werte sind

es, die sich der Berechnung nähern, und zwar sind diese an den Tauben ausgeführt worden; während zwei andere bei demselben Tiere erhaltene Gaben ganz erheblich davon abweichen.

In ähnlichem Sinne, wie diese zwei letzten Werte, fiel das Ergebnis der Untersuchung am Kaninchen aus, das dahin gedeutet werden könnte, dass nur ca. 75 % des in dem Doppelsalze befindlichen Cyangehaltes zur Wirkung gekommen seien. Ein wesentlich anderes Ergebnis hatte aber die Versuchsreihe an der Maus, auf welche die aus dem Doppelsalze abgespaltene Blausäure fast doppelt so stark wirkt, wie die Blausäure, die in dem Tierkörper aus dem eingeführten Cyankalium zur Wirkung kommt.

Diese nennenswerten Unterschiede in der Wirkung des Giftes auf die drei Tierarten konnten in Beziehung gebracht werden zu der verschiedenen Einwirkung des Körpergewebes auf das Gift, und damit der verschiedenen Schnelligkeit der Abspaltung der Blausäure; oder aber es war auch nicht unmöglich, dass man es mit einer Wirkung des in dem Doppelsalz enthaltenen Silberkomponenten zu thun hat.

Herr Prof. Dr. Falck machte mich, als ich ihn um ein Thema zu einer Doktorarbeit bat, darauf aufmerksam, dass die eben angedeutete Frage über die Wirkung des Cyandoppelsalzes vielleicht beantwortet oder doch etwas aufgeklärt werden könnte durch Untersuchungen über die Wirkung eines anderen Doppelsalzes. Da von der kleinen Zahl der in Betracht kommenden Cyanderivate das Silbersalz zwei Cyangruppen enthält, so forderte mich Herr Prof. Dr. Falck auf, mich an einer Untersuchung zu beteiligen mit einem Cyanderivat, das vier Cyangruppen in dem Molekül enthält. Als solches wurde das Cyannickelcyankalium benutzt, das bereits E. Pelikan an zwei Hunden prüfte: »Ein junger Hund erhielt 0,3 g des Salzes in konzentrierter Lösung; die Wirkung äusserte sich nach $2^1/_2$ Min. durch Fallen auf die linke Seite, Krämpfe, Opisthotonus, komatösen Zustand, charakteristisches Atmen und Tod nach 20 Min. Die Sektion ergab Hyperämie der verschiedensten Organe.« Bei einem grossen Hunde wurden 0,4 g gegeben. »Die Wirkung äusserte sich nach $1^3/_4$ Min. durch Erbrechen. Darauf fiel er auf die linke Seite und es folgten alle Erscheinungen der Wirkung von Blausäure. Sogleich wurde ein Aderlass gemacht; die Krämpfe kehrten nicht wieder, aber der komatöse Zustand dauerte fort. Nach einigen Minuten schien das Tier wieder zu sich zu kommen, war aber sehr schwach, das Atmen war die ganze Zeit über erschwert.« Die Sektion ergab ebenfalls Hyperämie fast aller Organe.

Dass durch diese beiden Versuche die Wirkung des Doppelsalzes klar gestellt sei, wird niemand behaupten können.

Neue Untersuchungen in methodischer Weise durchgeführt, waren notwendig, um die Beziehungen dieses Salzes zu der Wirkung des Cyankalium festzustellen. Zu diesem Zwecke wurde das Gift in dem hiesigen Institute aus reinem Nickelsulfat und Cyankalium dargestellt; auf Grund der ausgeführten Analyse erwies es sich als:

$$4[(CN)_2Ni(CN)_2K_2] + 7H_2O.$$

Bei der Wasserbestimmung lieferten 1,0532 g des Salzes 0,1208 g H_2O; zur Cyanbestimmung dienten bei zwei Analysen je 0,5000 g Salz, und wurden erhalten 0,9892 g resp. 0,9908 g AgCN. Das Ergebnis der Analysen stellt sich demnach:

	berechnet:	gefunden:
Wasser:	11,56 %.	11,47 %.
CNH:	39,68 %.	39,94; 40,00 %.

An der chemischen Reinheit dieses Präparates kann somit nicht gezweifelt werden. Die Substanz wurde in Wasser gelöst den Tieren unter die Haut eingespritzt.

1. Versuche an Tauben.

Tabelle I.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
1	266	5,3	19,93	Erbrechen nach $11^1/_2$ m, Lähmung, Krampf und Tod nach 33 m.
2	352	6,7	19,03	» » $1^3/_4$ m, 2 mal in $^1/_2$ m, Lähmung, Krampf und Tod nach 10 m.
3	250	3,75	15,00	» » $10^1/_2$ m, 4mal in 11 m, Lähmung, Krampf und Tod nach $37^1/_4$ m.
4	273	3,55	13,01	» » 9 m, Lähmung, Krampf und Tod nach 33 m.
5	235	2,83	12,02	» » 10 m, Lähmung, Krampf und Tod nach $35^3/_4$ m.
6	255	2,93	11,47	» » $6^3/_4$ m, 4mal in $8^3/_4$ m, Lähmung, Krampf und Tod nach $36^1/_2$ m.
7	267	2,925	10,96	» » 10 m, 5 mal in 13 m, Lähmung.
8	317	3,15	9,94	» » $7^1/_4$ m, 8 mal in $8^3/_4$ m, »
9	315	2,98	9,44	» » $10^1/_2$ m, 2 mal in 4 m.
10	335	3,00	8,96	» » $10^1/_2$ m, 5 mal in $8^3/_4$ m.
11	368	2,95	8,02	» » 10 m, 4 mal in 21 m.
12	347	2,1	6,05	» » $16^3/_4$ m, 12 mal in $18^3/_4$ m.
13	359	1,95	5,43	» » $7^1/_2$ m, 11 mal in 20 m.
14	352	1,6	4,55	» » 23 m.
15	339	1,3	3,84	» » 18 m, 6 mal in 17 m.
16	382	1,3	3,40	» » $16^3/_4$ m, 6 mal in $12^1/_2$ m.
17	365	1,15	3,15	» » $11^1/_4$ m, 5 mal in $22^3/_4$ m.
18	300	0,9	3,00	Keine Wirkung.

1. Versuch.

266 g schwere Taube.

9h 19m: Einspritzung von 5,3 mg Cyannickelcyankalium.
20m: 8 Atmungen in 10 Sec.
26m: 11 » » 10 » .
28m: 13 » » 10 » .
30m: 9 » » 10 » .
$30^1/_2$m: Erbrechen.
$36^3/_4$m: 14 Atmungen in 10 Sec.
$38^1/_2$m: 15 » » 10 » , erschwert. Schnabel etwas geöffnet.

9h 41¼m: Atmung sehr erschwert, laut hörbar.
50m: 12 Atmungen in 10 Sec. Kopf sehr stark zurückgebeugt.
50¼m: 6 Atmungen in 10 Sec., mit weitem Schnabelöffnen.
51½m: 5 » » 15 » .
51¾m: Krampfige Bewegungen der Flügel.
52m: Tod.

Sektion: Gefässe des Herzmuskels stark gefüllt, linkes Herz kontrahiert, rechtes schlaff.

3. Versuch.

250 g schwere Taube.

11h 10m: Einspritzung von 3,75 mg Cyannickelcyankalium.
11m: 8 Atmungen in 10 Sec.
20½m, 22m, 23¾m, 31½m: Jedesmal Erbrechen.
35m: 16 Atmungen in 10 Sec., sehr erschwert, laut hörbar.
39m: 12 » » 5 » ; der Kopf wird mehr und mehr stark zurückgebeugt, infolgedessen überschlägt sich das Tier.
41½m: 13 Atmungen in 5 Sec.
47m: 12 » » 10 » .
47¼m: Plötzlicher Atemstillstand, schwache Zuckungen der Flügel und des Schwanzes, Tod.

Sektion: Herzgefässe stark gefüllt, Herz schlaff.

4. Versuch.

273 g schwere Taube.

8h 8m: Einspritzung von 3,55 mg Cyannickelcyankalium.
9½m: 9 Atmungen in 10 Sec.
14m: 12 » » 10 » .
17m: Erbrechen.
20½m: 11 Atmungen in 10 Sec., sehr unregelmässig; das Tier setzt sich.
22m: 15 Atmungen in 10 Sec., laut hörbar, Schnabel geöffnet.
24½m: 16 Atmungen in 10 Sec., sehr angestrengt.
35¾m: 10 » » 10 » , ungemein erschwert; die Taube treibt mit ausgebreiteten Flügeln im Käfig umher.

8h 37¾m: 9 Atmungen in 10 Sec., unregelmässig, mit Zucken der Flügel.
39¼m: 8 Atmungen in 15 Sec., sehr unregelmässig, jede zweite Exspiration behindert und von Flügelschlagen begleitet.
39½m: Kopf plötzlich krampfig nach der Brust gebeugt.
40½m: Noch einige ganz oberflächliche Atmungen mit Zucken der Flügel.
41m: Tod.
Sektion: Herz schlaff.

5. Versuch.

235 g schwere Taube.

8h 52½m: Einspritzung von 2,825 mg Cyannickelcyankalium.
9h 2½m: Erbrechen.
13m: Setzt sich.
15m: 13 Atmungen in 10 Sec., sehr erschwert.
20½m: 6 » » 10 » , mit weitem Schnabelöffnen.
23m: 8 » » 15 » .
24½m: 10 » » 15 » .
26½m: 9 » » 15 » .
27m: Atmung ist sehr stark behindert, die Glottis ist dabei geöffnet, starke Körperbewegungen.
27½m: Atemstillstand.
28m: 4 ganz oberflächliche Atmungen.
28¼m: Tod.
Sektion: Herz schlaff.

6. Versuch.

255 g schwere Taube.

9h 50m: Einspritzung von 2,925 mg Cyannickelcyankalium.
51m: 13 Atmungen in 10 Sec.
53m: 18 » » 10 » .
56¾m, 58m, 59¼m, 10h 2m: Jedesmal Erbrechen.
10h 5½m: Liegt auf der Brust.
7½m: 15 Atmungen in 10 Sec., sehr erschwert, laut hörbar, Schnabel weit geöffnet.
14¾m: 12 Atmungen in 10 Sec., sehr unregelmässig, indem eine grosse Anzahl von Inspirationen schnell aufein-

ander folgen und dann bei geöffneter Glottis ein kürzerer Atemstillstand eintritt, der in der Folge mit Zuckungen der Flügel verbunden ist.

10h 19m: 11 Atm. in 10 Sec.; alle 5 Secunden ein etwas längerer Stillstand.

21m: 9 Atmungen in 15 Sec., Atemstillstände noch länger dauernd.

23½m: 5 Atmungen in 15 Sec., ganz oberflächlich.

26¼m: 5 » » 30 », dann plötzlich stärkere Zuckungen und Bewegungen der Flügel und des Schnabels.

26½m: Tod.

Sektion: Herz ist schlaff.

12. Versuch.

347 g schwere Taube.

9h 50½m: Einspritzung von 2,1 mg Cyannickelcyankalium.

52¾m: 6 Atmungen in 10 Sec.

54m: 10 » » 10 ».

10h 7m: 14 » » 10 ».

7¼m, 10¼m, 10½m, 13¼m, 13¾m, 14½m, 15m, 19¼m, 21½m, 22m, 23½m, 26m: Jedesmal Erbrechen.

38m: 10 Atmungen in 10 Sec. Die Taube erholt sich wieder.

Die Erscheinungen, die wir bei unseren Tauben hervortreten sahen, können wir zusammenfassend folgendermassen schildern. Kleinste noch wirksame Gaben rufen 11—16 Minuten nach der Einspritzung den typischen Brechanfall hervor, der, wie aus den Bemerkungen der Tabelle zu ersehen ist, im Laufe der nächsten Zeit mehrfach beobachtet werden konnte. Mit Zunahme der Gabe wurde dann bei den ersten zwölf Versuchen vor dem Eintritt des Erbrechens eine hin und wieder stärker ausgeprägte Beschleunigung der Atmung wahrgenommen, die aber immer erst einige Minuten nach der Einspritzung des Giftes sich einstellte, wie es aus verschiedenen der mitgeteilten Protokollauszüge ersichtlich ist. — Erheblich musste die Giftmenge gesteigert werden, um dem Bilde der Vergiftung als neue Erscheinung lähmende Wirkungen hinzuzufügen. Bald nach den ersten Brechanfällen setzt sich das Tier nieder, um sich später zu neuem Anfalle zu erheben und dann wieder die sitzende Lage einzunehmen. Die Atmung, deren einzelne Atemzüge an Zahl etwas vermindert waren, erfolgte erschwert,

zum Teil bei etwas geöffnetem Schnabel. Stärker machte sich diese lähmende Wirkung bemerklich, sobald die minimal-letale Gabe, resp. grössere Giftmengen eingespritzt wurden. Wie verschiedene Protokollauszüge erkennen lassen, zeigte sich im Verlauf dieser Versuche die Atmungsthätigkeit ganz besonders stark beeinträchtigt; während der unregelmässigen Atmung stellten sich zunächst kürzere Stillstände ein, die dann später nach etwas längerer Dauer gefolgt waren von schwachen Zuckungen der Flügel. Die Inspiration, die bis dahin noch ziemlich tief war, erfolgte jetzt oberflächlich, schliesslich kaum wahrnehmbar, und unter etwas stärkeren Zuckungen der Flügel und des Schwanzes erfolgte der Tod.

Die eben gegebene Schilderung ist zunächst zu vergleichen mit der Wirkung der einfachen Cyansalze (Cyannatrium und Cyankalium), die wir gewöhnlich also geschildert finden: »Erhebliche Beschleunigung der Atmung, Erbrechen, lähmungsartige Erscheinungen, Einnahme der Brustlage und krampfartige Affektionen.«

Beim Vergleich der beiden Symptombilder fällt uns sofort der erhebliche Unterschied auf, der besteht zwischen der Wirkung beider Gifte auf die Atmung. Cyansalze rufen, wie das vielfach schon betont und auseinandergesetzt worden ist, sofort nach der Einspritzung ganz erhebliche Beschleunigung der Atmung hervor, die dann auch ziemlich rasch wieder schwindet; diese Wirkung konnte als Primärwirkung festgestellt werden, d. h. sie ist durch Giftmengen hervorzurufen, durch die irgend welche andere Wirkungen, wie z. B. der Brechakt, nicht bedingt werden konnten. Diese Wirkung fehlt unserem Gifte, nach dessen Einspritzung wir freilich auch Atembeschleunigung sahen, die aber erst relativ längere Zeit nach der Vergiftung hervortrat, häufig kurz vor dem ersten Erbrechen.

Auch bezüglich der übrigen Wirkungen sind doch wohl beide Gifte verschiedenartig. Wohl rufen beide Erbrechen hervor, auch Schwäche und andere lähmungsartige Erscheinungen, Beeinträchtigung der Atmung und schliesslich Tod durch Atmungslähmung, aber die Art der krampfigen Wirkung zwingt uns, wesentliche Unterschiede zu machen:

Die Blausäure und die einfachen Cyansalze sind direkte Krampfgifte, durch die heftige Krämpfe bei den Tieren ausgelöst werden, während die schwachen Zuckungen, die wir bei unseren Tauben sahen, zusammenhingen mit der Atmungsstörung und als dyspnoische Krämpfe aufgefasst werden müssen; selbst nach Gift-

mengen, die das Doppelte der minimal-letalen Gabe betrugen, konnten wir einen direkten Krampf nicht beobachten.

Aber auch in dem zeitlichen Ablauf unterscheiden sich beide Vergiftungen. Die Blausäure und die Cyansalze wirken schnell, das Nickeldoppelsalz dagegen recht langsam; dieser Unterschied tritt nicht allein dann hervor, wenn tötlich wirkende Gaben benutzt werden, sondern auch bei Versuchen mit Giftmengen, von denen sich die Tiere wieder erholen. Die Erholung nahm alsdann bei unseren Tauben einen langen Zeitraum in Anspruch.

Durch unsere Versuche wurde festgestellt, dass 11,473 mg Cyannickelcyankalium, für 1000 g Körpergewicht berechnet, subcutan eingespritzt, eine Taube tötet, sowie, dass 86,6 % dieser Gabe Lähmungserscheinungen und 27,5 % typische Brechanfälle hervorrufen können.

2. Versuche an weissen Mäusen.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
19	12,45	0,25	20,08	Lähmung, Krampf und Tod nach 53½ m.
20	17,65	0,25	13,88	» » » » » 51½ m.
21	15,93	0,19	11,93	» » » » » 94 m.
22	17,00	0,20	11,47	» » » » » 41 m.
23	21,86	0,24	10,98	» »
24	21,57	0,23	10,55	»
25	17,60	0,18	9,94	»
26	19,43	0,18	9,01	» »
27	17,94	0,15	8,08	»
28	22,21	0,15	6,75	»
29	26,05	0,17	6,43	»
30	22,97	0,14	6,11	»
31	24,50	0,14	5,51	»
32	23,34	0,12	5,14	»
33	20,06	0,10	4,99	»
34	24,87	0,12	4,82	Keine Wirkung.
35	27,14	0,10	3,69	» »

19. Versuch.

12,451 g schwere Maus.

9h 59m: Einspritzung von 0,25 mg Cyannickelcyankalium.
10h 1/4m: 23 Atmungen in 5 Sec.
2m: 19 » » 5 »; stützt den Kopf.
6 1/4m: 12 » » 5 » .
14 1/2m: Spontan ein typischer Krampfanfall, gleich darauf 9 Atm. in 5 Sec.
16 3/4m: 10 Atm. in 10 Sec.
21m: 5 » » 15 » , sehr erschwert, mit Maulaufreissen.
24 1/2m: 7 Atm. in 30 Sec.
35m: 5 » » 30 » , sehr unregelmässig.
40m: 9 » » 60 » , » » , indem 2 bis 3 Atemzüge in 3 bis 5 Sec. schnell aufeinander folgen, dann eine längere Pause eintritt.
43m: Alle halbe Minute 2 bis 3 Atemzüge schnell aufeinander folgend.
47m: 2 Atm. in 60 Sec. Zuckungen der Vorderpfoten.
50m: 2 » » 60
51 1/2m: 2 » » 60 » , noch immer sehr schnell.
52m: 1 » » 60 »
52 1/2m: Letzte tiefe Inspiration.

Sektion: Unterleibsgefässe stark injiciert, Herz schlaff.

21. Versuch.

15,93 g schwere Maus.

8h 38m: Einspritzung von 0,19 mg Cyannickelcyankalium.
39 1/4m: 21 Atm. in 5 Sec.
43m: 18 » » 5 »; stützt den Kopf.
54m: Liegt langgestreckt.
58m: Krampfige Bewegungen des Vorderkörpers.
9h 0m: 17 Atm. in 5 Sec.
14m: 8 » » 5 »; hin und wieder krampfiges Zittern des Kopfes und der Vorderbeine.
19m: 7 Atm. in 5 Sec., mit Maulaufreissen, liegt auf der Seite, fortdauernd krampfige Bewegungen der Vorderbeine.
20 1/4m: Stärkerer typischer Krampf.

9h 25m: 9 Atm. in 10 Sec.
29m: Krampfige Bewegungen des Kopfes.
30m: 3 Atm. in 15 Sec., mit weitem Maulaufreissen.
41m: 9 » » 30 » , noch immer von weitem Maulaufreissen begleitet. Das Tier liegt sonst völlig regungslos da, hängt hochgehoben schlaff herab.
10h 6m: 6 Atm. in 30 Sec., sonst derselbe Zustand.
9½m: 8 » » 45 » .
11½m: 4 » » 30 » , sehr oberflächlich, ohne Maulaufreissen.
12m: Liegt atemlos. Nach der letzten ganz oberflächlichen Inspiration erfolgt der Tod.
14m: Das Herz schlägt noch 5 mal in 5 Sec.

Sektion: Die Darmgefässe zeigen starke Injektion, das Herz ist schlaff.

22. Versuch.

16,995 g schwere Maus.

8h 28m: Einspritzung von 0,195 mg Cyannickelcyankalium.
29¼m: 23 Atm. in 5 Sec.
32½m: Liegt langgestreckt da.
34½m: 16 Atm. in 5 Sec.
44½m: 15 » » 5 » .
52m: Hochgehoben sehr starker typischer Krampfanfall.
54m: 12 Atm. in 5 Sec., sehr erschwert.
9h 2m: 8 » » 5 » , unregelmässig und erschwert.
8m: Sehr starker Krampfanfall, gleich darauf Zuckungen der Vorderpfoten.
8¾m: 3 Atm. in 10 Sec.
9m: Liegt atemlos.

Sektion: Unterleibsgefässe injiciert, das Herz ist schlaff.

Nach Mitteilung dieser Protokollauszüge seien nunmehr die bei unseren Mäusen beobachteten Erscheinungen zusammenfassend geschildert. Kleinste, eben noch wirksame Gaben unseres Giftes bewirkten zahlreiche Entleerungen dünnflüssiger Massen aus dem Darm, sowie Erscheinungen der Lähmung; einige Zeit nach der Einspritzung stützt das Tier den Kopf mit dem Kinn auf, schleppt bei der Fortbewegung den Hinterkörper nach und die Anzahl der Atmungen erfährt eine Herabsetzung. Diese Wirkungen gingen

dann nach einiger Zeit wieder vorüber. — Erheblich grössere Dosen fügten zu den Erscheinungen der Lähmung noch solche der Erregung und des Krampfes: Wurde das langgestreckt daliegende Tier an der Haut des Rückens in die Höhe gehoben, so stellte sich eine eigentümliche Krampfform ein, die im Verlaufe der Wirkung zahlreicher anderer Cyangifte ebenfalls beobachtet werden konnte. Diese Krampfanfälle bestehen darin, dass das sonst schlaff herabhängende Tier sich langstreckt, den Kopf mit weitem Maulaufreissen steif nach vorwärts hält und die vier Extremitäten unter krampfigen Zuckungen steif nach der Seite herausreckt, während es den Schwanz heftig im Kreise herumschlägt. Solcher Krampfanfälle konnten dann in der nächsten Zeit eine grössere Anzahl ausgelöst werden, resp. sie stellten sich auch bei den gelähmt daliegenden Mäusen ohne äussere Veranlassung von selbst ein. Zu diesen Krämpfen gesellten sich dann aber auch, namentlich bei Benutzung der minimal letalen und höheren Gaben, krampfiges Zittern des Kopfes, sowie der Vorderbeine, Bewegungen, die zeitweilig eng im Zusammenhang standen mit der sehr erschwerten Atmung, die äusserst stark verlangsamt war und meist mit weitem Maulaufreissen erfolgte. Im weiteren Verlaufe der Vergiftung traten diese krampfigen Erscheinungen mehr und mehr zurück, die Atmung wurde langsamer und oberflächlicher, und der Tod erfolgte meist ohne irgend welche Bewegungen, einfach durch Atemstillstand.

In dem Symptomenbild der Blausäurevergiftung wurden namhaft gemacht: Trägheit der Bewegungen, Schreckhaftigkeit, Lähmungen, erschwerte Atmung, krampfige Bewegungen, starker tonischer Krampf und Tod.

Bei einem Vergleich der beiden Schilderungen erkennt man sofort, dass beide Gifte lähmend und krampferregend einzuwirken vermögen; trotzdem können wir nicht wagen, beide für gleich wirksam zu erklären. Schon bezüglich der krampfigen Erscheinungen sind Unterschiede zu verzeichnen, die darin bestehen, dass unser Gift wohl den für Blausäure charakteristischen Krampf hervorruft, aber nicht tetanisch zu wirken vermag, während im Verlaufe der Vergiftung durch Cyankalium Tetanus und Opisthotonus sich einstellt. Auch bezüglich der lähmenden Wirkung glauben wir darauf hinweisen zu müssen, dass diese bei unserem Gifte viel stärker hervortritt, als bei den einfachen Cyansalzen, ein Verhalten, durch das vielleicht das Fehlen des Tetanus im Verlaufe unserer Vergiftung erklärt werden könnte.

Auch in anderer Beziehung können die Wirkungen von Cyankalium resp. Cyannatrium leicht von denen unseres Giftes unterschieden werden: Die Wirkung der Blausäure tritt schnell hervor, führt schnell zum Tode, resp. zur Erholung; nach Einspritzung unseres Giftes dagegen vergeht relativ lange Zeit, bis die ersten Erscheinungen sichtbar werden, der Tod erfolgt frühestens nach 41 Min., oder bei nicht letalen Dosen zieht sich die Erholung über 1—2 Stunden hin.

Wir stellten durch unsere Versuche fest, dass 11,474 mg Cyannickelcyankalium, für 1000 g Körpergewicht berechnet, eine Maus zu töten vermögen, dass ferner 56 % dieser Dosis genügen, um den typischen Krampf, 43,4 %, um eine lähmende Wirkung hervorzurufen.

3. Versuche an Kaninchen.

Tabelle 3.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
36	2050	12,30	6,00	Lähmung, Krampf und Tod nach 62¼ m.
37	1660	9,45	5,69	» »
38	1750	9,45	5,40	» »
39	1970	9,35	4,75	» »
40	3280	13,10	3,99	» »
41	2760	10,45	3,79	» »
42	2800	10,00	3,57	Keine Wirkung.

36. Versuch.

Männliches, 2050 g schweres Kaninchen.

4h 18m: Einspritzung von 12,3 mg Cyannickelcyankalium.
19m: 15 Atm. in 5 Sec.
19¾m: 13 » » 5 » ; Ohren stark injiciert.
20¼m: 9 » » 5 » , stossend.
21m: 6 » » 5 » , sehr erschwert.
21¾m: stützt den Kopf.
23m: 10 Atm. in 10 Sec., sehr erschwert, Zuckungen des Schwanzes, lebhafte Zuckungen der Oberschenkelmuskeln.

4h 24m: 8 Atm. in 10 Sec.; Pupillen sehr weit.
24¼m: 7 » » 10 » , sehr unregelmässig, noch immer ist das Schwirren der Oberschenkelmuskeln vorhanden. Die Hinterbeine sind steif ausgestreckt.
27m: 11 Atm. in 15 Sec.
29m: 9 » » 15 » . Die Hinterbeine sind jetzt schlaff. das Muskelschwirren hat aufgehört.
44m: Das Tier wirft sich umher, Zähneknirschen.
46m: 9 Atm. in 15 Sec., mit weitem Maulaufreissen.
5h 13m: 7 » » 15 » .
20m: 10 » » 30 » . Gleich darauf schwache Bewegungen.
20¼m: Liegt atemlos.
20½m: Starke peristaltische Bewegungen sichtbar.

Sektion: Die Unterleibsgefässe, die Gefässe des Zwerchfells und des Herzmuskels sind stark mit Blut gefüllt; das Herz ist schlaff.

37. Versuch.

Weibliches, 1660 g schweres Kaninchen.

9h 34m: Einspritzung von 9,45 mg Cyannickelcyankalium.
35m: 16 Atm in 5 Sec.
36m: 20 » » 5 » . Ohren stark injiciert.
36½m: 21 » » 5 » .
41m: 17 » » 5 » . Der Vorderkörper sinkt zusammen, das Tier ruht auf der Brust.
42½m: 10 Atm. in 5 Sec.
44m: Das Tier stützt das Kinn auf; Schwirren im Oberschenkel.
45m: Liegt langgestreckt, die Hinterbeine sind zur Seite gelegt, die Ohren werden senkrecht hochgehalten.
46m: 8 Atm. in 5 Sec.
47½m: 6 » » 5 » . Der Kopf liegt halb zur Seite.
48½m: 13 » » 10 » , unregelmässig; das Tier liegt ganz zur Seite, das Muskelschwirren hat aufgehört.
55m: 12 Atm. in 10 Sec.
10h 2m: 17 » » 10 » .
5m: Setzt sich wieder auf.
8m: Liegt wieder langgestreckt.
9½m: 10 Atm. in 5 Sec.
11h 26m: 11 » » 5 » , erholt sich wieder.

Auch hier sei wieder zusammenfassend geschildert, was wir bei unseren Tieren beobachtet haben. Kleinste eben noch wirksame Gaben verursachen bald nach der stattgefundenen Einspritzung eine stärkere Füllung der Ohrgefässe, sowie später schwerfälligen Gang, Zusammensinken des Tieres, Stützen des Kopfes mit dem Kinn auf der Unterlage, und gleichzeitig mit diesen Zeichen der Lähmung und Schwäche ein krampfhaftes Zucken an verschiedenen Stellen des Körpers, besonders aber der Muskeln der Oberschenkel; bei dem zur Seite liegenden Tiere erweisen sich die Hinterbeine, wenn auch nicht tetanisch steif, so doch krampfig ausgestreckt. Auch die Atmung, die in einzelnen Versuchen bald nach der Einspritzung beschleunigt war, ist mehr und mehr verlangsamt worden und erfolgte bei verschiedenen unserer Versuche häufig mit Maulöffnen.

Mit Erhöhung der Dosis des eingespritzten Giftes wurden die eben aufgeführten Erscheinungen nur insofern geändert, als die herabsetzende Einwirkung auf die Atmung stärker ausgeprägt war, auch die Wirkungen längere Zeit hindurch beobachtet werden konnten.

Ebenso änderte auch die Tötungsgabe nichts an alledem. Das Tier lag längere Zeit in tiefer Lähmung da, die Atmung wurde langsamer, schliesslich unregelmässig und oberflächlich, und nachdem schwache Bewegungen vorausgegangen waren, erfolgte der Tod.

Die Wirkung des Cyankalium auf Kaninchen kann wie folgt geschildert werden: Erweiterung der Ohrgefässe, unbeholfenes Springen, Schwäche, angestrengte und dyspnoische Atmung, krampfige Bewegungen, tetanische respektive klonische Krämpfe, Schwimmbewegungen, Tod durch Atmungslähmung 3 bis 4 Minuten nach der Einspritzung.

Bei einem Vergleiche der Wirkung beider Gifte bemerkt man auf den ersten Blick den auffallenden Unterschied bezüglich der krampfigen Erscheinungen: Die Blausäure ruft als Krampfgift starke krampfige Bewegungen, klonische, selbst tetanische Krämpfe, Opisthotonus etc. hervor, Wirkungen, von denen wir bei unseren Tieren garnichts gesehen haben; unser Gift wirkte vielmehr lähmend ein, herabsetzend auf die Atmungsthätigkeit und führte endlich durch Athmungslähmung zum Tode.

Auch in dem zeitlichen Ablaufe beider Vergiftungen sind Unterschiede hervorgetreten, da das Nickeldoppelsalz erst nach längerer Zeit tötet resp. die Erholung lange Zeitdauer in Anspruch nimmt, während der Ablauf einer Blausäurevergiftung als ungemein rasch bezeichnet werden muss.

Durch unsere Versuche wurde nun festgestellt, dass 6,0 mg Cyannickelcyankalium, für 1000 g Körpergewicht berechnet, dem Kaninchen eingespritzt, dieses zu töten vermögen, sowie, dass 63,1 % dieser Gabe lähmende und krampfige Erscheinungen hervorrufen können.

Im Anschluss an die Besprechung der einzelnen Versuchsreihen sei das wichtigste Ergebnis unserer Untersuchung an den drei Tierreihen hier zusammenfassend besprochen.

Obwohl über die **Wirkungsart** am Ende jedes einzelnen Abschnittes bereits Angaben gemacht wurden, so darf doch hier noch einmal zusammenfassend darauf hingewiesen werden, dass schon qualitativ die beiden Gifte sich deutlich von einander unterscheiden.

Freilich wirken beide Substanzen auf alle 3 Tierarten lähmend und erregend ein. Sie rufen bei der Taube eine grössere Zahl von Brechanfällen hervor, sie veranlassen alle 3 Tiere zur sitzenden Haltung und später zur Seitenlage, sie setzen die Atmungszahl, hier und da nach einer schnell vorübergehenden Beschleunigung, mehr oder weniger stark herab und töten durch Atmungslähmung. Nach beiden Giften treten auch krampfige Bewegungen hervor, bezüglich deren sich die beiden Wirkungen am meisten unterscheiden. Sahen wir doch bei Taube und Kaninchen nur krampfige Bewegungen, die mit der Atmungsstörung im Zusammenhang standen, während die Cyansalze heftigen Tetanus als direkte Krampfwirkung hervorzurufen pflegen; bei der Maus konnten wir schon stärkere Krampfanfälle beobachten, wir vermissten aber auch hier den sonst durch Cyankalium ausgelösten tetanischen Anfall.

Dass in der That nicht unerhebliche Unterschiede namentlich in Bezug auf die Krampfwirkung zwischen den beiden Giften gemacht werden müssen, ergiebt auch der Inhalt der Tabelle 4.

Tabelle 4.

	Kaninchen:		Maus:		Taube:	
	Cyankalium und Cyannatrium. Mittel.	Cyannickelcyankalium.	Cyankalium und Cyannatrium. Mittel.	Cyannickelcyankalium.	Cyankalium und Cyannatrium. Mittel.	Cyannickelcyankalium.
Tod	100	100	100	100	100	100
Opisthotonus . .	57,8	—	—	—	—	—
Krampf	45,3	63,1	54,7	56,0	58,3	100
Lähmung	45,3	63,1	34,3	43,4	55,5	86,6
Erbrechen	—	—	—	—	33,5	27,5

Besonders bei der Taube tritt, wie man sieht, der ganz auffallende Unterschied hervor, dass unser Gift erst krampfige Bewegungen veranlasst, wenn mindestens die Tötungsdosis einpespritzt wird, während die einfachen Salze der Blausäure sich in dieser Richtung schon wirksam erweisen bei Benutzung von 60 % der genannten Gabe. Doch auch die für die anderen Tierarten ermittelten Werte lassen geringe Unterschiede in der Wirkung beider Gifte hervortreten.

Stärker noch weichen beide Giftwirkungen von einander ab, wenn wir zunächst den **zeitlichen Ablauf** ins Auge fassen. Es ist ganz gleichgültig gewesen, welche Giftgaben wir unseren Tieren beibrachten, ob solche, nach denen der Tod erfolgte, oder solche, nach denen die Erscheinungen der Vergiftung wieder vorübergehen: stets wirkte unser Gift erst nach längerer Zeit tötlich, resp. die Erholung nahm einen langen Zeitraum in Anspruch. Demgegenüber ist von der Blausäure mehrfach schon bemerkt worden, dass die Wirkung als eine rasch einsetzende, rasch zum Tode führende bezeichnet werden muss.

Der wichtigste Vergleich, den wir jetzt noch durchführen müssen, betrifft die **Wirkungskraft** des Cyannickelcyankaliums, ein Vergleich, der benutzt werden soll zur Beantwortung der Frage, wieviel der in dem Molekül unseres Giftes enthaltenen Cyangruppen zur Wirkung gelangen. Um darüber genaueren Aufschluss zu erhalten, haben wir mit Hülfe der von uns festgestellten Gaben berechnet, wieviel Blausäure (CNH) aus unserem Gifte $[(CN)_2Ni(CNK)_2]$ in dem Körper des Tieres entstehen könnte; die Ergebnisse dieser Rechnung sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5.

	Blausäure als Cyankalium und -Natrium. Mittel. a.	Cyannickelcyankalium: Gabe in mg	entsprechend Blausäure mg b.	b in Procent von a.
Kaninchen.				
Tod	1,883	6,00	2,380	126,42
Opisthotonus	1,088	—	—	—
Krampf	0,853	3,786	1,502	176,07
Lähmung	0,853	3,786	1,502	176,07
Maus.				
Tod	4,377	11,474	4,552	104,00
Krampf	2,395	6,429	2,551	106,52
Lähmung	1,501	4,985	1,978	131,73
Taube.				
Tod	2,395	11,473	4,552	190,03
Krampf	1,396	11,473	4,552	325,43
Lähmung	1,330	9,937	3,942	296,36
Erbrechen	0,803	3,151	1,250	155,59
Beschleunigte Atmung.	0,766	—	—	—

Das wichtigste Ergebnis unserer Rechnung ist in der letzten Reihe enthalten. Vergleichen wir die hier verzeichneten Werte untereinander, so kommen wir zu der Überzeugung, dass die Wirkung, die unser Gift auf die Tiere ausübt, nicht als einfache Blausäurewirkung angesprochen werden darf. Wären aus dem eingespritzten Gifte durch das Gewebe des Tieres ein oder zwei oder drei oder alle vier Moleküle CN abgespalten worden und als CNNa zur Wirkung gekommen, dann müssten die 10 in die Tabelle eingetragenen Zahlen so miteinander übereinstimmen, wie es mit Rücksicht auf die unvermeidlichen Versuchsfehler erwartet werden darf, d. h. es müssten diese Werte um die Zahlen einhundert oder zweihundert oder dreihundert oder vierhundert schwanken. Das ist aber nur bedingt der Fall. Für die Taube erhielten wir den Wert 190 und 296, die mit Rücksicht auf die Versuchsfehler gleich 200 und 300 gesetzt werden könnten; dieser Annahme widerstreitet

aber erstlich das Ergebnis der beiden anderen Bestimmungen 150 und 325, zweitens aber die Thatsache, dass alsdann bei der Tötungsdosis eine grössere Zahl von Cyangruppen zur Wirkung gelangt wäre, als bei Bestimmung der lähmenden Wirkung. — Nicht ganz so starke Unterschiede treten hervor in den aus den Versuchen an Kaninchen und Mäusen erhaltenen Zahlen, Unterschiede, die aber auch viel zu gross sind, als dass sie durch die Versuchsfehler erklärt werden könnten. Am besten ist es wohl, sich bei diesem Vergleiche an die Tötungsdosis zu halten. Wir sehen, dass der von uns festgestellte Wert bei der Maus mit der Rechnung sehr gut übereinstimmt, d. h. dass angenommen werden darf, in dem Körper dieses Tieres kommen alle 4 Cyangruppen zur Wirkung, während umgekehrt bei der Taube nur die Hälfte sich als wirksam erwiesen hat. Der Wert für das Kaninchen liegt zwischen den beiden anderen Zahlen. Dieses Ergebnis kann uns nur berechtigen, den Schluss zu ziehen, dass das Cyannickelcyankalium bezüglich seiner Wirkung nicht den einfachen Cyansalzen zur Seite gestellt werden kann.

Zu dem gleichen Schlusse werden wir gedrängt, wenn wir hier noch Verhältniswerte berücksichtigen, die unter Verwendung der Tötungsdosen erhalten worden sind:

					Cyanide:	Cyannickelcyankalium:
Kaninchen	zu	Taube	wie	1 zu	1,22	1,91.
»	»	Maus	»	1 »	2,33	1,91.
Taube	»	»	»	1 »	1,83	1,00.

Vergleichen wir die für Cyanide und das Cyandoppelsalz berechneten Werte, so finden wir ganz erhebliche Unterschiede, die am grössten sind bei dem Verhältnis Taube zu Maus: die Untersuchungen mit Cyankalium und Cyannatrium haben früher ergeben, dass der Maus eine ziemlich bedeutende Immunität gegen die Blausäurewirkung eigentümlich ist; diese ist bei Benutzung unseres Giftes nicht mehr nachweisbar (wenn wir die Maus mit der Taube vergleichen) oder nicht mehr so stark hervorgetreten (gegenüber dem Kaninchen): die Maus ist relativ empfindlich gegenüber der Wirkung unseres Doppelsalzes. Auch dieses Ergebnis spricht dafür, dass **das Cyannickelcyankalium nicht ein einfaches Blausäuregift, sondern ein Gift eigener Art ist.**

Am Schlusse der vorliegenden Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Falck, meinem hochverehrten Lehrer, meinen aufrichtigsten Dank auch an dieser Stelle für die Anregung zur Arbeit, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei ihrer Ausführung auszusprechen.

Vita.

Geboren wurde ich Johannes Nicolaus Eugen Bille, evang.-luth. Konfession, am 7. August 1872 zu Dresden, Königreich Sachsen, als Sohn des Dr. med. Ernst Richard Maximilian Bille und dessen Ehefrau Emilie geb. Stange. Bis zu meinem 11. Jahre besuchte ich die Bürgerschule in meiner Vaterstadt, darauf das Königl. Gymnasium zu Dresden-Neustadt, das ich Ostern 1892 mit dem Reifezeugnis verliess. Hierauf studierte ich Medicin an den Universitäten Leipzig, Würzburg und Kiel. Das Tentamen physicum bestand ich Juli 1894 zu Würzburg, das medicinische Staatsexamen am 17. Juli 1897 zu Kiel; eben dort bestand ich auch das Examen rigorosum am 27. Juli 1897.

Während der Studienzeit besuchte ich die Kliniken, Vorlesungen und Kurse folgender Herren:

Leipzig: Birch-Hirschfeld, Fick, Garten, His, Leuckhardt, Ludwig, Ostwald, Pfeffer, Romberg, Spalteholz, Thiersch, Urban, Wiedemann, Wislicenus.

Würzburg: v. Boveri, Fick, Hantzsch, v. Koellicker, Röntgen, v. Sachs, Schulze.

Kiel: Bier, Döhle, v. Esmarch, Falck, Fischer, Flemming, Glaevecke, Heller, Hensen, Hochhaus, Hoppe-Seyler, Paulsen, Petersen, Quincke, v. Starck, Voelkers, Werth.

Allen diesen Herren, meinen hochverdienten Lehrern, spreche ich meinen verbindlichsten Dank aus.